



TITLE:

# 前立腺癌に対するEstramutine Phosphate(Estracyt)の効果

AUTHOR(S):

片山, 喬; 島崎, 淳; 大塚, 薫; 脇坂, 正美; 石川, 堯夫;  
中山, 朝行; 真鍋, 溥; 相川, 英男; 村上, 信乃

---

CITATION:

片山, 喬 ...[et al]. 前立腺癌に対するEstramutine Phosphate(Estracyt)の効果. 泌尿器科紀要 1978, 24(10): 879-888

ISSUE DATE:

1978-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122268>

RIGHT:

## 前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任：島崎 淳教授)

片 山 喬・島 崎 淳  
大 塚 薫・脇 坂 正 美

国立千葉病院泌尿器科 (部長：石川堯夫博士)

石 川 堯 夫・中 山 朝 行

成田赤十字病院泌尿器科 (部長：真鍋 溥博士)

真 鍋 溥・相 川 英 男

旭中央病院泌尿器科 (部長：村上信乃博士)

村 上 信 乃

## THERAPEUTIC EFFECT OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE (ESTRACYT) FOR CARCINOMA OF THE PROSTATE

Takashi KATAYAMA, Jun SHIMAZAKI,  
Kaoru OTSUKA and Masami WAKISAKA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University  
(Chairman: Prof. J. Shimazaki, M. D.)*

Takao ISHIKAWA and Tomoyuki NAKAYAMA  
*From the Department of Urology, Chiba National Hospital  
(Chief: Dr. T. Ishikawa, M. D.)*

Hiroshi MANABE and Hideo AIKAWA  
*From the Department of Urology, Narita Red Cross Hospital  
(Chief: Dr. H. Manabe, M. D.)*

Shino MURAKAMI  
*From the Department of Urology, Asahi Central Hospital  
(Chief: Dr. S. Murakami, M. D.)*

Estramustine phosphate (Estracyt) was administered per os to 23 patients with carcinoma of the prostate and its therapeutic effect was investigated. The following results were obtained.

1. Group I consisting of 13 cases without previous treatment showed good response in all.
2. Group II consisting of 10 cases resistant to the hormone therapy showed response in 30% of them.
3. There was an obvious difference between Group I and II in the improvement of general condition, subjective symptoms, amount of residual urine, anemia, acid and alkaline phosphatase level, local findings, metastatic lesions and urethrographic findings. For example, urethrographic improvement was obtained in 83.3% of Group I cases and 25.0% of Group II cases.
4. Of side effects, the most frequently seen was that of the breast. Others were also related

with the estrogenic effect. The side effects upon the liver and hemic system must be considered.

5. Estracyt is a useful drug for carcinoma of the prostate not only in previously untreated cases but in hormone-resistant cases. It is, however, ineffective for the advanced cases. Choice of the cases is therefore important.

## 緒 言

Huggins & Hodges<sup>1)</sup> によりはじめられた estrogen 投与と除勢術による抗男性ホルモン療法が前立腺癌症例に対してすぐれた効果を示すことはいままでもないが、若干の症例では最初からホルモン不応性であり、また初期治療ではよい反応を示したものが再燃を起してくることも決して少なくないことも事実である。こうした再燃例に対しては疼痛部位への放射線照射、 $P^{32}$  投与や鎮痛剤などのほか、副腎切除術、下垂体破壊術などもおこなわれてきたが、その効果には限界があった。そこで癌化学療法剤がこうした症例に応用されるようになり、cyclophosphamide, 5-FU, doxorubicin hydrochloride, cytosine arabinoside などいくつかの薬剤が前立腺癌に用いられ、また多剤併用療法の報告もある。

Estramustine phosphate (Estracyt) は estradiol-17 $\beta$  の nitrogen mustard derivatives であり、estrogen としての antiandrogen および antigonadotropic の効果のほかにアルキル化剤としての化学療法的効果も期待され、前立腺癌に対してはすでに北欧を中心としていくつかの報告がある。われわれも今回本剤を未治療および再燃前立腺癌症例に使用する機会を得たので、その成績につき報告する。

## 対象と試験方法

対象は千葉大学医学部附属病院、国立千葉病院、成田赤十字病院および旭中央病院各泌尿器科に入院した前立腺癌患者23名で、これを初回治療のもの（Ⅰ群）と抗男性ホルモン療法後再燃をみたもの（Ⅱ群）にわけるとⅠ群13例、Ⅱ群10例である。年齢はⅠ群が58～81歳（平均70.3歳）、Ⅱ群が65～80歳（平均71.8歳）である。進行度の判定は Veterans Administration Co-operative Urological Research Group にならい<sup>2)</sup>, stage A, B, C, D にわけたが、血清酸フォスファターゼの明らかな上昇が認められた場合には転移巣が確認できなくとも stage D として取扱った。これによるとⅠ群では stage C 2例、stage D 11例、Ⅱ群では stage B 1例、stage C 6例、stage D 3例であるが、Ⅱ群での Estracyt 開始時、すなわち再燃時の進行度はBのものがCに、CのものがDになっていた。前立

腺癌の組織像はⅠ群ではすべて adenocarcinoma, Ⅱ群では adenocarcinoma 8例, undifferentiated 2例であった。

Estracyt の投与はⅠ群に対しては1日4錠、Ⅱ群には1日6錠各内服を原則とした。また全身状態、副作用などを考慮して最初から量を変えたり、投与途中で減量したりしたものもある。Ⅰ群については本剤投与前に除勢術をおこなったものはないが、Ⅱ群では全例以前に除勢術をうけている。

## 効果判定法

抗癌剤の効果判定基準としては Karnofsky<sup>3)</sup> のそれや、日本癌治療学会判定基準などがあるが、とくに前立腺癌については、原発巣の変化のみならず、排尿状態、血清フォスファターゼ値、骨転移巣に起因する疼痛など種々の面からの評価が必要で、なお議論のあるところであるが、今回の判定にあたっては厚生省前立腺癌研究班（班長：志田圭三教授）の試案を参考として次のような方法でおこなった。

### (1) 全身状態

- I 昼間全く安静の必要がない
- II 昼間時々安静が必要
- III 昼間50%以内ベットで臥床
- IV 昼間50%以上ベットに臥床
- V 昼間ほとんどベットで臥床

### (2) 排尿困難度

- I なし
- II 軽度
- III 中等度
- IV 高度
- V 尿閉状態

### (3) 夜間頻尿（回数）

- I 0
- II  $1 \leq < 3$
- III  $3 \leq < 5$
- IV  $5 \leq < 7$
- V  $7 \leq$

### (4) 残尿 (ml)

- I  $< 30$
- II  $30 \leq < 50$
- III  $50 \leq < 100$

- IV  $100 \leq < 250$   
V  $250 \leq$

(5) 赤血球数 ( $\times 10^4$ )

- I  $\geq 410$   
II  $410 < \leq 350$   
III  $350 < \leq 300$   
IV  $300 < \leq 250$   
V  $250 < \leq 200$   
VI  $200 < \leq 180$   
VII  $180 <$

## (6) 血清フォスファターゼ値 (酸, アルカリ)

- I 正常値以内  
II 正常値  $< \leq 1.5$  倍値  
III  $1.5$  倍値  $< \leq 2.75$  倍値  
IV  $2.75$  倍値  $< \leq 5.0$  倍値  
V  $5.0$  倍値  $< \leq 9.0$  倍値  
VI  $9.0$  倍値より大

以上 (1) から (6) の項目についてはそれぞれ

- 3段階の改善 ……著効 (卅)  
2段階の改善 ……有効 (卅)  
1段階の改善 ……やや有効 (+)  
不変ないし増悪 ……無効 (一)

とした。

## (7) 腰 痛

- 著効 ほとんど消失。  
有効 かなり改善。  
やや有効 軽度改善。  
無効 不変ないし増悪。

## (8) 局 所 所 見

## (i) 大きさ

- 著効 90%以上の縮小。  
有効 50%以上, 90%以内の縮小。  
やや有効 25%以上, 50%以内の縮小。  
無効 25%以内の縮小, または不変ないし増大。

## (ii) 硬 さ

- 著効 ほとんど軟化, 扁平, 平滑化。  
有効 全体としては軟化, 扁平化しているが, なお一部に弾性硬, わずかに凹凸不平の個所が残っている。  
やや有効 全般的に硬さが減少しているが弾性硬, 扁平化は不十分, かなり凹凸不平がみとめられる。  
無効 硬さ, 凹凸不平がわずかに減少, または不変ないし増悪。

## (9) 転 移 巣

著効 転移巣 90%以上縮小, 上部尿路停滞 (IVP) はほとんど正常化。

有効 転移巣50%以上, 90%以内の縮小, 上部尿路停滞かなり改善。

やや有効 転移巣25%以上, 50%以内の縮小, 上部尿路停滞軽度改善。

無効 不変ないし増悪。

## (10) 尿道レ線像

著効 膀胱底下降, 尿道前立腺部変形改善顕著。

有効 下降, 改善中等度。

やや有効 下降, 改善軽度。

無効 ほとんど不変ないし増悪。

後部尿道の長さをレ線フィルム上で計測し治療前後と比較し, この値を参考として判定した。

## (11) 医師の総合判定

各症例の主治医に治療効果の判定を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階にわけてつけてもらった。

以上から全項目につき卅, 卅, +, -で評価し, +~卅を有効群としたが, 試案にある評点化はおこなわなかった。局所所見をのぞけば各項目について治療前は正常であった症例があり, この場合治療後悪化したものについては1-の評価としたが, 治療後も正常であったものについては\*の記号で示し, 進行がみられなかったものと考え, とくにII群において評価の対象とした。

本剤は3カ月以上投与を原則とし, 3カ月目での効果判定をおこなったが, 無効ないし副作用のため使用を中止したものは中止した時点で判定した。

## 成 績

I群13例, II群10例の概要と治療効果についてはTable 1~3に示したとおりである。

## (1) 全身状態

I, II群とも約半数に安静の必要なものがあり, I群では6例中4例が改善しているが, II群では4例中改善をみとめたものはなかった。

## (2) 腰 痛

腰痛を訴えたものはI群5例, II群7例であったが, I群では1例をのぞき改善をみた。これに対しII群では7例中5例で腰痛は不変であった。

## (3) 排尿困難

I群では排尿困難を訴えた11例中10例と大半が改善をみ, とくに卅, 卅の例が多かった。II群では再燃が必ずしも局所にあるわけではないので排尿困難のあったものは4例にすぎず, うち2例が改善を示してい

Table 1. Summary and clinical results on group I patients

No.	年 令	進 行 度	組 織 像	投与量 と 期 間		除 率 の 有 無	全 身 状 態	自 覚 症			残 尿	貧 血	フォスファターゼ		局所所見		転 移 巣	尿 道 レ 線 像	副 作 用	担 当 医 の 判 定
								腰 痛	排 尿 困 難	頻 尿			酸	アルカリ	大 き さ	硬 さ				
1	67	D	adenoca.	{ 4T 3T	37d 34d	(+)	+	+	+	×	×	-	+	+	+	+	-	+	乳房腫脹	++
2	68	D	adenoca.	3T	77d	(+)	+	+	×	×	+	×	+++	+	++	+	-	+++	乳房腫脹 下 痢	+++
3	66	D	adenoca.	4T	90d	(+)	++	+++	×	×	×	×	-	-	+	+	-	-	乳房腫脹	++
4	74	D	adenoca.	4T	90d	-	-	×	++	×	++	×	+	+++	+	+	-	+++	乳房腫脹	+
5	71	D	adenoca.	4T	90d	-	×	-	+++	-	+++	-	+	×	-	+	×	++	乳房腫脹	++
6	76	D	adenoca.	4T	120d	-	×	++	+++	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	乳房腫脹	+
7	70	C	adenoca.	4T	90d	-	×	×	+++	++	++	-	×	-	-	+	×	+	乳房腫脹	++
8	58	D	adenoca.	6T	90d	-	×	×	-	++	+	×	+++	×	++	+	×	+	-	+++
9	69	C	adenoca.	4T	90d	-	×	×	++	-	+++	-	×	×	++	+++	×	+	乳房腫脹	+++
10	81	D	adenoca.	4T	90d	-	+++	×	++	++	++	-	++	×	++	+	×	++	乳房腫脹	++
11	70	D	adenoca.	4T	90d	-	×	×	+	-	++	×	++	×	+	+	×	+	-	+++
12	73	D	adenoca.	4T	39d	-	-	×	+++	×	+++	-	+	×	+	+	×	×	-	++
13	71	D	adenoca.	4T	150d	-	×	×	++	+	+++	-	+	×	+	++	×	+	乳房腫脹	+++

除率の項 (+) は本剤投与後除率

Table 2. Summary and clinical results on group II patients

No.	年 進 行 令 度		組 織 像	投与量と 期 間		除 瘰 の 有 無	全 身 状 態	自 覚 症			残 尿	貧 血	フォスファターゼ		局 所 所 見		転 移 巣	尿 道 レ 線 像	副 作 用	担 当 医 の 判 定
								腰 痛	排 尿 困 難	頻 尿			酸	アルカリ	大 き さ	硬 さ				
1	72	C-D	adenoca.	6T	21d*	+	×	×	×	×	×	×	×	×	-	+	-	+	-	-
2	74	D	adenoca.	{ 6T 4T 3T	{ 65d 14d 300d	+	×	×	×	×	×	+	×	×	+	+	-	-	-	++
3	72	B-C	adenoca.	4T	28d	+	×	×	-	×	-	×	×	+	-	-	×	-	-	-
4	72	C-D	undiff.	{ 6T 3T 1T	{ 8d 1d 6d	+	-	-	×	×	+	-	×	-	-	-	-	×	下 痢 食欲不振	-
5	72	C	adenoca.	{ 6T 4T	{ 45d 120d	(+)	×	+	+	×	+	×	×	×	++	+	×	++	乳房腫脹 浮腫	+++
6	70	C-D	adenoca.	6T	20d	+	-	-	×	×	×	×	-	-	-	-	-	×	乳房腫脹 心筋梗塞様発作	-
7	72	C-D	adenoca.	6T	120d	+	-	-	×	-	-	-	-	×	-	+	-	-	消化器症状 乳房腫脹	-
8	65	D	adenoca.	6T	90d	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	乳房腫脹	-
9	80	C-D	adenoca.	4T	90d	+	×	+	×	-	×	-	×	×	-	-	-	-	-	+
10	69	D	undiff.	4T	90d	+	×	-	-	-	-	-	-	×	-	-	-	-	消化器症状 乳房腫脹	-

\* d: days

Table 3. Comparison of the clinical results on 2 groups

		全 身 状 態	自 覚 症			残 尿	貧 血	フォスファターゼ		局所所見		転 移	尿 道 レ 線 像	主治医の判定
			腰 痛	排 尿 困 難	頻 尿			酸	アルカリ	大 き さ	硬 さ			
I 群	※	7	8	2	5	2	4	2	7	0	0	8	1	／
	+	1	1	4	0	5	0	2	1	0	1	0	2	5
	+	1	1	4	3	4	0	2	0	4	1	0	2	6
	+	2	2	2	1	2	0	5	2	6	10	0	6	2
	—	2	1	1	4	0	9	2	3	3	1	5	2	0
	有効率	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
II 群	※	6	3	6	6	4	4	6	6	0	0	2	2	／
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	+	0	2	2	0	3	1	0	1	1	4	0	1	1
	—	4	5	2	4	3	5	4	3	8	6	8	6	7
	有効率	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%

るがその程度は+である。

#### (4) 夜間頻尿

I 群では 8 例中 4 例と半数に改善をみとめたが、II 群では 4 例中改善をみたものはみられなかった。

#### (5) 残尿量

これは全体で最も改善をみたものといえ、I 群では残尿のあった 11 例全例改善がみとめられ、II 群でも 6 例中 3 例が改善しており、I、II 群あわせて無効であったのは 3 例にすぎないことになる。

#### (6) 赤血球数—貧血

$410 \times 10^4$  以下を貧血としてみると I、II 群あわせて 23 例中 15 例 (65.2%) に貧血がみとめられ、本剤投与後改善がみられたのは II 群の 1 例にすぎず、本剤投与ではむしろ貧血増強の傾向がみとめられた。これは本剤のアルキル化剤としての副作用の 1 つとも考えられ、注意を要する点と思われる。

#### (7) 血清酸フォスファターゼ値

I 群では高値のものが 11 例あり、うち 9 例が改善しているのに対し、II 群で高値の 4 例はすべて無効であった。しかし II 群では本剤投与前酸フォスファターゼ値が正常な 7 例が治療後悪化を示さなかったことは評価できるものと思われる。

#### (8) 血清アルカリフォスファターゼ値

治療前高値を示した I 群 6 例、II 群 4 例のうち、それぞれ 3 例、1 例に改善をみているが、I、II 群あわせて 13 例が治療前後にわたり正常値を維持していることは注目される。

#### (9) 局所所見

前立腺触診所見は自覚症状とともに最も主観の入りやすいところであるが、これを大きさと硬さにわけて

検討してみると、大きさでは I 群が 13 例中 10 例に改善をみたのに反し、II 群では 10 例中 2 例、硬さも I 群 13 例中 12 例の改善に対し II 群は 10 例中 4 例に改善をみたにすぎず、I、II 群間で明らかに差がみとめられた。

#### (10) 転移巣

転移巣の確認できた I、II 群あわせて 13 例中改善のみられたものはなかった。

#### (11) 尿道レ線像

尿道レ線像は治療前後で判定しえた I 群 12 例、II 群 8 例のうち、それぞれ 10 例、2 例で改善を認めており (改善率それぞれ 83.3%, 25.0%)、またその内容をみても I 群で改善がみとめられなかった 2 例も悪化とはいえないのに対し、II 群では明らかな増悪が 3 例にみとめられている。

#### (12) 担当医師の判定

I 群については著効 5、有効 6、やや有効 2、無効で全例有効、II 群では著効 1、有効 1、やや有効 1、無効 7 と有効率 30.0% であった。

#### (13) 副作用と血液化学、肝機能への影響

本剤の副作用として述べられたものは Table 4 に示したとおりであるが、乳房の腫大ないし疼痛が最も

Table 4. Side effect

	I 群	II 群
乳房の腫脹・疼痛	10 例	5 例
消化器症状	1	3
心筋梗塞様発作	0	1
浮腫	0	1
副作用なし	3	4

多く、I群で10例(76.9%)、II群で5例(50.0%)にみられたが、ほかには消化器症状がI群で1例、II群で3例にみられたのが多いもので、心筋梗塞様発作1例、浮腫1例で、副作用をみとめないものも全体で7例にみとめられた。

血液化学、肝機能に及ぼす影響をみると、GOTの上昇が4例に、GPTの上昇が3例にみられるほかは、血清クレアチニン、BUN、ZTT、総蛋白、総コレステロール、血液凝固能、血小板数などにもほとんど影響を与えず、わずかにLDHが3例で増加をみたにすぎなかった。

## 考 察

Estracytが未治療前立腺癌に有効なことはよく知られており、たとえばMayer(1975)<sup>4)</sup>はstage Dの前立腺癌患者33例にEstracytを経口的に投与して治療し23例で有効であったと述べ、またAnderssonら(1975)<sup>5)</sup>は未治療のものに対し本剤を使用した症例64例を集め、静注投与28例中24例、経口投与36例中29例が有効、すなわち全体として83%の有効率であったとし、Nilsson & Jönsson(1976)<sup>6)</sup>は自己の38例に初回治療としてEstracytを投与したが、うち36例(94.7%)に他覚的改善をみ、転移のある10例でもその退縮をみたという。われわれのI群13例が全例有効であったことも、こうした結果を裏付けるものといえよう。

しかし本剤の特長としていわれているのはestrogenに抵抗性のある前立腺癌に対する有用性であって、これについてもすでにいくつかの報告がみられる。すなわちAlfthan & Rusk(1969)<sup>7)</sup>は、estrogenに抵抗性のある15例に本剤を投与し、3例に他覚的ならびに自覚的改善を、2例に自覚的改善のみをみとめたと報告し、Lindberg(1972)<sup>8)</sup>も同様22例に本剤を投与し、14例に効果を認め、とくに6例では腫瘍の退縮ないし進展停止がみられたと述べている。またSzendroiら(1974)<sup>9)</sup>はホルモン抵抗性のある50例に対し本剤を静注または経口的に投与し、22例(44%)に腫瘍の縮小を、24例(48%)に残尿の減少を、32例(64%)に一般状態の改善をみたが、1例をのぞき骨転移巣の改善はみられなかったといい、本剤はまだ一般状態がそれ程悪くないホルモン抵抗性の患者には有用であるが、強い悪液質におちいったような進行例ではあまり効果がないとしている。われわれもfar-advancedの症例では本剤は食欲の低下をさらにますなど副作用の面ばかりあらわれ、長期間の使用にも耐えられず、効果もないように思われた。さらにde Levalら(1974)<sup>10)</sup>は10例に本剤を静注投与して4例に有効であったとし、

Mittelmanら(1976)<sup>11)</sup>は50例のstage D(ホルモン抵抗性)症例への本剤投与で、評価可能であった44例中他覚的改善の得られたもの8例(19%)、自覚的改善の得られたもの15例(36%)であったと報告している。そのほかFosså & Miller(1976)<sup>12)</sup>は17例中6例(35%)に他覚的改善をみとめ、Nilsson & Jönsson(1975)<sup>13)</sup>は90例中36例(40.0%)に有効であったが、このうち静注例では52例中24例(46.1%)であったのに対し、経口投与例では38例中12例(31.6%)であったという。Nagel & Kölln(1976, 1977)<sup>14, 15)</sup>も40例の本剤投与例で10例に骨転移巣の疼痛が消失したとし、Chisholmら(1977)<sup>16)</sup>も30例の経験で27%に他覚的改善、33%に自覚的改善がみられたと述べている。本剤に関する治験はSwedenのJönsson, Nilssonら<sup>17-20)</sup>およびNew YorkのMurphy一派<sup>21-25)</sup>が多く、報告をおこなっているほか、2-3の報告<sup>26-29)</sup>がある。

これらの報告を総括してみるとvon Hoffら(1977)<sup>30)</sup>の述べるごとく本剤によるホルモン抵抗性前立腺癌症例に対する他覚的改善率は13-44%で、一方未治療例へのそれはAnderssonら(1975)<sup>5)</sup>の集計した64例で83%(同じ集計でestrogen不応群のそれは402例中55%)、Nilsson & Jönsson(1976)<sup>6)</sup>は95%と明らかに差がある。ホルモン抵抗性のあるものについての改善率が報告者により差がみられるのは、1つにはホルモン抵抗性というものをどう考えるかということによる。前立腺癌のホルモン療法の方法としては大量のestrogen投与後少量の維持療法にかえるわけであるが、この維持療法をおこなっているうち悪化をみた場合すぐホルモン抵抗性としてよいかという問題があり、こうした場合投与ホルモンを一時的に増量するだけでも反応する場合もある。もう一つはさきにも述べたごとく、悪液質におちいつているような進行例も対象とするかという問題で、こうした点が異なると治療成績も大きく変わってくる可能性がある。しかしわれわれのII群の有効率30%という成績は、先の文献上からの有効率13-44%という数字に一致したものといえる。

次に本剤の副作用について述べてみよう。われわれの経験したものでは乳房に関するものが圧倒的に多く、心筋梗塞様発作の1例は他のestrogenに代えても同様の発作をおこし、estrogenをやめると発作が消失することから本剤のestrogen作用によると思われる。浮腫も同様の作用によるとみられることから、本剤の副作用の大部分がestrogen作用によるものといえよう。ほかには消化器症状があるが、これは一般状態の悪いものにおいてとくに著しいように思われた。また



諸検査成績のうちで GOT, GPT, LDH が数例上昇をみたことは肝機能への影響を思わせ、前述の貧血への注意とともに考慮を払う必要がある。

von Hoff ら (1977)<sup>30)</sup> は本剤にみられる毒性について述べているのでそれを引用すると、本剤を静注投与する場合は注射部位の thrombophlebitis が必発に近く、また副作用としては嘔気、嘔吐、下痢らの消化器症状、会陰部の paresthesia、水電解質の貯留症状、乳房の変化、肝障害などがおもなものであるが、じん麻疹のみられることもあるという。しかし anti-cancer drug にみられる骨髄抑制作用はほとんどみられず、estrogen 作用からの副作用が多いという。本剤の血清 lipids におよぼす影響は ethynyl estradiol のそれと同じであるといわれるが (Gustafson, 1977)<sup>31)</sup>、thromboembolic な副作用はこのためとも考えられる。

Estracyt の特長はその estradiol 部分が estrogen 作用を、その nitrogen mustard 部分が cytotoxic な効果を示し、これが共同して前立腺癌の制癌効果をきたすことをねらったものであるが、Estracyt が実際にどのような作用を示すかについてはいくつかの基礎的研究がある。たとえば Kirdani ら (1974)<sup>32)</sup> は本剤がイヌ前立腺の分泌を強く抑制するが、これは alkylating の効果と estrogen 効果両者によるものとしており、Høisaeter<sup>33-36)</sup> は Estracyt がラット前立腺の specific androgen receptor との結合を競合せず、ラット ventral prostate への H<sup>3</sup>-thymidin のとりこみを抑制し、前立腺の 5 $\alpha$ -reductase 活性を減少させることを示し、Müntzing ら (1974)<sup>37)</sup> も baboon の前立腺における Estracyt の影響を Zn<sup>65</sup> uptake, arginine, 5 $\alpha$ -reductase, 17 $\beta$ -dehydrogenase 活性らの面から検討し、本剤がこれらを抑制することを示した。Kjaer ら (1975)<sup>38)</sup> は本剤が plasma testosterone を減少させるが、臨床的な反応性とは相関せず、本剤の臨床効果は plasma testosterone の減少、5 $\alpha$ -reductase 活性の抑制および局所の cytotoxic 効果によると述べている。

また McMillin ら (1977)<sup>39)</sup> は本剤の下垂体、性腺、副腎機能への影響をサルで観察し、これが estrogen 効果と一致しているとし、Yamanaka ら (1977)<sup>40)</sup> はラット前立腺に対する Estracyt の効果を検討し、これが estrogen 効果によると述べている。さらに Müntzing ら (1977)<sup>41)</sup> は本剤の R-3327 rat prostatic carcinoma に対する影響を観察し、この腫瘍の発育抑制を証明し、Estracyt がその抗ゴナドトロピン作用とは無関係の抗腫瘍効果をもつことを示したし、Wakisaka ら<sup>42)</sup> はマウス可移植性腫瘍に対する Estracyt の効果を検討して、本剤の抗腫瘍効果がその alkylating 作用に

よる場合と estrogen 効果による場合とがあることを示している。

こうした諸家の成績からみると Estracyt は前述の2つの作用を共に有し、臨床的に前立腺癌に対し有用な作用を示すものと思われるが、ホルモン抵抗性のものについてはある程度の効果はみとめられるものの必ずしも満足すべきものとはいえず、その適応の決定などなお検討すべき問題も多い。

## 結 語

Estramustine phosphate (Estracyt) を前立腺癌患者23例に経口投与しその効果を検討し、次のような結果を得た。

1. 未治療例13例 (I 群) に対しては全例有効であった。
2. ホルモン抵抗性を示す10例 (II 群) では有効率30%であった。
3. 全身状態、自覚症、残尿、貧血、酸・アルカリフォスファターゼ、局所所見、転移巣、尿道レ線像につきとくに検討を加えたが、I 群とII 群では明らかに差がみられた。たとえば尿道レ線像の改善率はそれぞれ83.3%, 25.0%であった。
4. 副作用としては乳房に関するものが最も多く、他も estrogen 作用によると思われるものが多かった。しかし貧血、肝機能障害をおこす可能性もあり、注意を要する。
5. 本剤は未治療例はもちろん、ホルモン療法抵抗例にも効果を発揮する可能性があり、有用な薬剤と思われる。しかし far-advanced の症例では無効で、症例の選択に留意する必要がある。

(Estracyt を提供された日本新薬株式会社に感謝する)

## 文 献

- 1) Huggins, C. & Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer. I) The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, **1**: 293, 1941.
- 2) Gleason, D. F., Mellinger, G. T. & The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, **111**: 58, 1974.
- 3) Karnofsky, D. A.: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer

- drugs. Clin. Pharmacol. Ther., 2: 709, 1961.
- 4) Mayer, E. J.: Orale Estracyt-Behandlung beim Prostatakarzinom. Therap. Umschau Revue therapeutique, 32: 114, 1975.
- 5) Andersson, L., Edsmyr, F., Jönsson, G. & Könyves, I.: Estramustine phosphate therapy in carcinoma of the prostate. Internat. Symp. Dusseldorf, den 24-25 Okt. 1975.
- 6) Nilsson, T. & Jönsson, G.: Primary treatment of prostatic carcinoma with estramustine phosphate: preliminary report. J. Urol., 115: 168, 1976.
- 7) Alfthan, O. S. & Rusk, J.: Estracyt in advanced prostatic carcinoma. Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 58: 234, 1969.
- 8) Lindberg, B.: Treatment of rapidly progressing prostatic carcinoma with Estracyt. J. Urol., 108: 303, 1972.
- 9) Szendroi, Z., Konyves, I., Szendi, L., Eckhardt, S. & Hartay, F.: Estracyt in hormone-resistant prostatic carcinoma. Internat. Urol. Nephrol., 6: 101, 1974.
- 10) de Leval, J., Petit, R., & Bouffieux, C.: Resultats preliminaires de 10 patients porteurs d'une neoplasie prostatique avancee traites par Estracyt. Acta Urol. Belgica, 42: 326, 1974.
- 11) Mittelman, A., Shukla, S. K. & Murphy, G. P.: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. J. Urol., 115: 409, 1976.
- 12) Fosså, S. D. & Miller, A.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. J. Urol., 115: 406, 1976.
- 13) Nilsson, T. & Jönsson, G.: Clinical results with estramustine phosphate (NSC-89199): A comparison of the intravenous and oral preparations. Cancer Chemother. Rep., 59: 229, 1975.
- 14) Nagel, R. & Kölln, C. P.: Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Estracyt. Med. Klin., 71: 1724, 1976.
- 15) Nagel, R. & Kölln, C. P.: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. Brit. J. Urol., 49: 73, 1977.
- 16) Chisholm, G. D., O'Donoghue, E. P. N. & Kennedy, C. L.: The treatment of oestrogen-escaped carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. Brit. J. Urol., 49: 717, 1977.
- 17) Jönsson, G. & Högberg, B.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estracyt. A preliminary report. Scand. J. Urol. Nephrol., 5: 103, 1971.
- 18) Nilsson, T. & Müntzing, J.: Estracyt in advanced prostatic carcinoma. Case report. Scand. J. Urol. Nephrol., 6: 11, 1972.
- 19) Jacobsen, E. & Nilsson, T.: Remarkable response of estrogen resistant prostatic carcinoma to estracyt. Report of a case. Opusc. Med., 30: 20, 1975.
- 20) Jönsson, G., Högberg, B. & Nilsson, T.: Treatment of advanced prostatic carcinoma with estramustine phosphate (Estracyt). Scand. J. Urol. Nephrol., 11: 231, 1977.
- 21) Welvaart, K., Merrin, C. E., Mittelman, A. & Murphy, G. P.: Stage D prostatic carcinoma. Survival rate in relapsed patients following new forms of palliation. Urology, 4: 283, 1974.
- 22) Mittelman, A., Shukla, S. K., Welvaart, K. & Murphy, G. P.: Oral estramustine phosphate (NSC-89199) in the treatment of advanced (stage D) carcinoma of the prostate. Cancer Chemother. Rep., 59: 219, 1975.
- 23) Catane, R., Mittelman, A., Kaufman, J. & Murphy, G. P.: Oral estramustine phosphate. Prolonged therapy for advanced carcinoma of prostate. N. Y. State J. Med., 76: 1978, 1976.
- 24) Catane, R., Kaufman, J., Mittelman, A. & Murphy, G. P.: Disappearance of osteoblastic metastases in prostatic carcinoma following estramustine therapy. J.A.M.A., 237: 2471, 1977.
- 25) Catane, R., Kaufman, J., Mittelman, A. & Murphy, G. P.: Combined therapy of advanced prostatic carcinoma with estramustine and predonimustine. J. Urol., 117: 332, 1977.
- 26) Anderes, A., Arquint, A., Camponovo, F., Deppeler, O., Doerig, R., Heim, H., Humbert-Droz, P., Jung, H. P., Magaro, L., Sasso, M., Vischer, C., Wanner, J., Wegmann, H. J. & Ziegler, E.: Die zytostatische Therapie des Prostatakarzinoms. Studie über Estramustin-

- phosphat. Schweiz. Rundschau Med., **60**: 1,276, 1971.
- 27) Nagel, R. & Kölln, C. P.: Erfahrungen mit Estracyt beim metastasierenden Prostatakarzinom. *actuelle Urol.*, **3**: 241, 1972.
  - 28) Klein, D.: Behandlung mit Estramustinphosphat bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen. *Wien. Med. Wschr.*, **122**: 458, 1972.
  - 29) Wesolowski, S., Czaplicki, M. & Cieslak, A.: Obserwacje kliniczne stosowania estracytu w przypadkach raka gruczołu krokowego. *Polski przeglad chir.*, **48**: 783, 1976.
  - 30) von Hoff, D. D., Rozenzweig, M., Slavik, M. & Muggia, F. M.: Estramustine phosphate: A specific chemotherapeutic agent? *J. Urol.*, **117**: 464, 1977.
  - 31) Gustafson, A., Nilsson, S., Persson, B., Tisell, L. E., Wiklund, O. & Ohlson, R.: Treatment of oral estramustine phosphate (Estracyt) in prostatic carcinoma. Influences on lipid and carbohydrate metabolism. *Invest. Urol.*, **15**: 220, 1977.
  - 32) Kirdani, R. Y., Müntzing, J., Varkarakis, M. J., Murphy, G. P. & Sandberg, A. A.: Studies on the antiprostatic action of estracyt, a nitrogen mustard of estradiol. *Cancer Res.*, **34**: 1,031, 1974.
  - 33) Høiseater, P. A.: Studies on hormone-cytostatic complexes in the cytoplasm of rat prostatic gland. *Invest. Urol.*, **12**: 33, 1974.
  - 34) Høisaeter, P. A.: Incorporation of 3-H-thymidine into rat ventral prostate in organ culture. Influence of hormone-cytostatic complexes. *Invest. Urol.*, **12**: 479, 1975.
  - 35) Høisaeter, P. A.: The effect of estradiol-3N-bis-(2-chloroethyl)carbamate-17 $\beta$ -phosphate (Estracyt) on the 5 $\alpha$ -reductase in the rat ventral prostate. *Acta endocr.*, **80**: 188, 1975.
  - 36) Høisaeter, P. A.: Studies on the conversion of oestradiol linked to a cytostatic agent (Estracyt) in various rat tissues. *Acta endocr.*, **82**: 661, 1976.
  - 37) Müntzing, J., Varkarakis, M. J., Yamanaka, H., Murphy, G. P. & Sandberg, A. A.: Studies of antiprostatic agents in the baboon. *Proc. soc. exper. biol. med.*, **146**: 849, 1974.
  - 38) Kjaer, T. B., Nilsson, T. & Madsen, P. O.: Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of prostate. *Urology*, **5**: 802, 1975.
  - 39) McMillin, J. M., Seal, U. S. & Doe, R. P.: Effect of oral estramustine phosphate on pituitary, gonadal, and adrenal function in the green monkey (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Invest. Urol.*, **15**: 151, 1977.
  - 40) Yamanaka, H., Shimazaki, J., Imai, K., Sugiyama, K. & Shida, K.: Effect of estracyt on the rat prostate. *Invest. Urol.*, **14**: 400, 1977.
  - 41) Müntzing, J., Kirdani, R. Y., Saroff, J., Murphy, G. P. & Sandberg, A. A.: Inhibitory effects of estracyt on R-3327 rat prostatic carcinoma. *Urology*, **10**: 439, 1977.
  - 42) Wakisaka, M., Iwasaki, I. & Shimazaki, J.: Effect of estracyt on the transplantable tumors of mice. in preparation.

(1978年8月16日受付)